Las reacciones adversas que ocurrieron con <2% y con diferencia entre brexpiprazol y placebo >0.5% en estudios clínicos a corto plazo, controlados con placebo, en terapia adyuvante del TDM, consistieron en palpitaciones, blefaroespasmo, dolor dental, hipersecreción salival, infección del tracto urinario, aumento de prolactina en sangre, disminución de cortisol en sangre, aumento de la aminotransferasa de aspartado, espasmos musculares, tensión, sudoración nocturna e hipertensión.

Reacciones Adversas Seleccionadas

Síntomas extrapiramidales

En los tres estudios de dosis fijas, controlados con placebo, de dosis fija y un estudio controlado con placebo, de dosis flexible, de 6 semanas en TDM en pacientes tratados con brexpiprazol, la incidencia de eventos relacionados a SEP, excluyendo eventos de acatisia, fue del 5% versus 3% en los pacientes tratados con placebo. La incidencia de eventos de acatisia en los pacientes tratados con brexpiprazol fue del 8% versus 3% en los pacientes tratados con placebo.

Ganancia de Peso

En los estudios a largo plazo de diseño abierto en TDM, el promedio del cambio en el peso corporal desde el registro basal hasta la última visita, fue de 2.6 kg (N=2232). La cantidad de pacientes con un incremento >7% en el peso corporal en la última visita, fue de 22.12% (494/2232) y con una disminución >7% en el peso corporal, fue del 3.2% (72/2232). A las 52 semanas, la cantidad de pacientes con un incremento > 7% en el peso corporal fue de 28.2% (286/1013) y con una disminución > 7% en el peso corporal fue del 3.7% (37/1013). La ganancia de peso condujo a la descontinuación del medicamento del estudio en el 3.8% (84/2240) de los pacientes.

Hallazgos en la Química Clínica

Glucosa en Ayuno

En los estudios a largo plazo de diseño abierto en TDM, el 5.22% de los pacientes con niveles basales normales de glucosa en ayuno, experimentaron un cambio desde el valor normal al alto mientras tomaban brexpiprazol, el 24.35% de los pacientes con glucosa en ayuno con valores limítrofes, experimentaron cambios desde el valor limítrofe hacia valor alto. En combinación, el 9.06% de los pacientes con niveles normales o limítrofes de glucosa en ayuno experimentaron cambios hacia valores altos de la glucosa en ayuno durante los estudios a largo plazo en TDM. El

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

promedio del cambio desde el registro basal hasta la última visita en la glucosa en ayuno, en los estudios a largo plazo de diseño abierto, fue de 3.53 [2.00] mg/dL.

Lípidos en Ayuno

En los estudios a largo plazo de diseño abierto, los cambios en los niveles basales de colesterol en ayuno desde normal a elevados, fueron reportados en 8.65% (colesterol total), 3.20% (LDL-colesterol) y los cambios en el valor basal de normal a bajo, fueron reportados en el 13.30% (HDL-colesterol) de los pacientes que tomaron brexpiprazol. De los pacientes con niveles basales normales de triglicéridos, el 17.26% experimentó cambios hacia valores altos y 0.22% experimentaron cambios hacia niveles muy altos de triglicéridos. En combinación, el 0.61% de los pacientes con valores normales o limítrofes de triglicéridos en ayuno, experimentaron cambios hacia valores muy altos de triglicéridos en ayuno durante los estudios a largo plazo en TDM. El promedio de los cambios desde el registro basal en las HDL-colesterol en ayuno, LDL-colesterol en ayuno, colesterol en ayuno y triglicéridos en ayuno hasta la última visita en los estudios a largo plazo de diseño abierto, fue de 2.13 [-2.00] mg/dL, 1.36 [1.00] mg/dL, 0.05 [0.00] mg/dL y 11.46 [8.00] mg/dL, respectivamente.

DATOS DE ESTUDIOS CLINICOS EN ESQUIZOFRENIA

La Tabla 3 muestra la incidencia de reacciones adversas que ocurrieron en por lo menos el 2% de los pacientes en el grupo tratado con 2-4 mg de brexpiprazol y se observaron con mayor frecuencia que con placebo.

Tabla 3. Reacciones Adversas Reportadas en ≥ 2% de los Pacientes Tratados con Brexpiprazol y que Ocurrieron con Mayor Incidencia que en los Pacientes Tratados con Placebo, en los Estudios Clínicos a Corto Plazo, Controlados con Placebo en Esquizofrenia[1]

Trastornos Gastrointestinales	
Frecuentes (≥1% y <10%)	Diarrea, Náusea
Investigaciones	
Frecuentes (≥1% y <10%)	Aumento de Peso, Aumento de la Creatina Fosfocinasa

Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo	
Frecuentes (≥1% y <10%)	Dolor de espalda
Trastornos del Sistema Nervioso	
Frecuentes (≥1% y <10%)	Acatisia, Mareos, Temblor

1. **Estudios Clínicos incluidos (completados hasta la fecha de corte del 31 de agosto de 2016): 331-07-203, 331-10-230, 331-10-231, 331-10-002 y 14644A**

Las reacciones adversas que ocurrieron en <2% y con diferencia de >0.5% entre brexpiprazol y placebo en los estudios clínicos a corto plazo, controlados con placebo en esquizofrenia, incluyeron dolor abdominal superior, caries dental, flatulencia, dolor, aumento de la presión sanguínea, aumento de triglicéridos en sangre, dolor en extremidades, mialgias, sedación, tos y exantema.

Síntomas Extrapiramidales

En los estudios de dosis fijas, controlados con placebo, de 6 semanas en esquizofrenia, en los pacientes tratados con 2-4 mg brexpiprazol, la incidencia de eventos relacionados a SEP reportados, excluyendo eventos de acatisia, fue del 12% versus 10% en los pacientes tratados con placebo. La incidencia de eventos de acatisia en los pacientes tratados con brexpiprazol fue del 6% versus 5% en los pacientes tratados con placebo.

Ganancia de Peso

En los estudios a largo plazo de diseño abierto en esquizofrenia, el promedio del cambio en el peso corporal desde el registro basal hasta la última visita, fue de 1.0 kg (N=1468). La cantidad de pacientes con un aumento >7% en el peso corporal en cualquier visita, fue del 17.9% (226/1257) y con una disminución de > 7% en el peso corporal en cualquier visita, fue del 8.2% (104/1257). La ganancia de peso condujo a la descontinuación del medicamento del estudio en el 0.4% (5/1265) de los pacientes.

Hallazgos en la Química Sanguínea

Glucosa en Ayuno

En los estudios a largo plazo de diseño abierto en esquizofrenia, el 7% de los pacientes con niveles basales normales de glucosa en ayuno experimentó un cambio desde valor normal hacia nivel alto mientras tomaban brexpiprazol, el 17% de los pacientes con niveles limítrofes de glucosa en ayuno experimentaron cambios desde valores limítrofes hasta niveles altos. En combinación, el 9% de los pacientes con niveles normales o limítrofes en la glucosa en ayuno, experimentaron cambios hasta niveles altos en la glucosa en ayuno durante los estudios a largo plazo en esquizofrenia. El promedio del cambio desde el valor basal a la última visita en la glucosa en ayuno en los estudios a largo plazo de diseño abierto, fue de 2.35 [2.00] mg/dL.

Lípidos en Ayuno

En los estudios a largo plazo de diseño abierto, los cambios en los valores basales de colesterol en ayuno desde lo normal a altos, fueron reportados en el 6% (colesterol total), 3% (LDL-colesterol) y los cambios en los registros basales de valores normales a bajos, fueron reportados en el 20% (HDL-colesterol) de los pacientes que tomaron brexpiprazol. De los pacientes con valores basales normales de triglicéridos, el 14% experimento cambios hacia valores altos y el 0.3% experimentó cambios a valores muy altos de triglicéridos. En combinación, el 0.5% de los pacientes con niveles normales o limítrofes de triglicéridos en ayuno, experimentó cambios hacia niveles muy altos de triglicéridos en ayuno durante los estudios a largo plazo en esquizofrenia. El promedio del cambio desde el registro basal en las HDL-colesterol en ayuno, LDL-colesterol en ayuno, colesterol en ayuno y triglicéridos en ayuno hasta la última visita en los estudios a largo plazo de diseño abierto, fue de 0.89 [1.00] mg/dL, -0.97 [-1.00] mg/dL, 0.05 [0.00] mg/dL y -0.40 [-2.00] mg/dL, respectivamente.

Hallazgos Adicionales Observados en los Estudios Clínicos de Esquizofrenia

Las reacciones adversas reportadas en la fase de mantenimiento de 52 semanas de un estudio aleatorizado de retiro, controlado con placebo en adultos con esquizofrenia, fueron comparables a las reacciones reportadas en los estudios a corto plazo de dosis fija en esquizofrenia.

7.2 Notificación posterior a la comercialización

Se ha notificado la siguiente reacción adversa durante el período posterior a la comercialización de brexpiprazol. Se desconoce la frecuencia de la reacción adversa notificada.

- Trastornos del sistema nervioso: Síndrome neuroléptico maligno

8. SOBREDOSIS

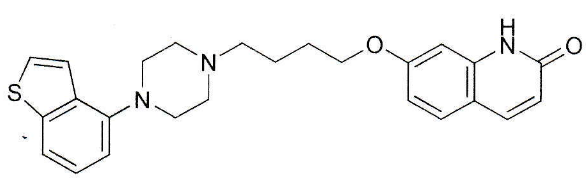
No hay información específica disponible sobre el tratamiento de la sobredosis con brexpiprazol. El lavado gástrico y el tratamiento con un emético pueden ser útiles inmediatamente después de la sobredosis. En caso de sobredosis, se debe obtener un electrocardiograma y si está presente la prolongación del intervalo QT, se debe instituir la monitorización cardiaca. De lo contrario, el tratamiento de la sobredosis debe concentrarse en la terapia de apoyo, manteniendo vías respiratorias, oxigenación y ventilación adecuadas, y tratamiento de los síntomas. La estrecha supervisión y control médico debe continuar hasta que el paciente se recupere.

El carbón activado por vía oral y el sorbitol (50 g/240 ml), administrados una hora después de la ingestión oral de brexpiprazol, disminuyeron la C_{max} y AUC de brexpiprazol en aproximadamente un 5% a un 23% y un 31% a un 39% respectivamente; sin embargo, no hay suficiente información disponible sobre el potencial terapéutico del carbón activado en el tratamiento de una sobredosis con brexpiprazol. Aunque no hay información sobre el efecto de la hemodiálisis en el tratamiento de una sobredosis con brexpiprazol, la hemodiálisis es poco probable que sea útil en el tratamiento de la sobredosis, ya que brexpiprazol se une fuertemente a las proteínas plasmáticas.

9. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Nombre químico de brexpiprazol y su composición estructural:

7-{4-[4-(1-benzotiofen-4-il) piperazin-1-il]butiloxi}quinolin-2(1H)-ona



Brexpiprazol tiene alta afinidad (Ki <5 nM) para varios receptores monoaminérgicos que incluyen receptores de serotonina 5- HT_{1A}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_7, dopamina D_2, D_3 y noradrenérgicos α_{1A}, α_{1B}, α_{1D} y α_{2C}. Brexpiprazol actúa como un agonista parcial en los receptores 5-HT_{1A}, D_2 y D_3 y como un antagonista en los receptores 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_7, α_{1A}, α_{1B}, α_{1D} y α_{2C}. Brexpiprazol exhibe una afinidad moderada para el receptor de histamina H1 (19 nM) y una afinidad muy débil por el receptor muscarínico M1 (inhibición del 67% a 10 μM). La ocupación de la respuesta a la dosis y la relación de

exposición cerebro/plasma se determinaron in vivo o ex vivo para los receptores D_2/D_3, 5-HT_{2A}, 5-HT_{1A}, 5-HT_6 y 5-HT_7, así como para el transportador de 5-HT en los estudios preclínicos. Estos resultados son consistentes con las afinidades de unión in vitro e indican que brexpiprazol puede tener actividad potente en varios objetivos en el sistema nervioso central (SNM) con exposiciones plasmáticas importantes.

A pesar de una baja actividad intrínseca en el receptor D2 y el efecto antipsicótico potente, brexpiprazol mostró baja responsabilidad de la catalepsia (modelo animal para el efecto secundario extrapiramidal) y para inducir discinesia tardía (indicativo de aumento de la sensibilidad post-sinápticas de los receptores D2). Las potencias de estos efectos fueron similares o inferiores a otros agentes antipsicóticos. Brexpiprazol mostró muy baja tendencia a inducir ptosis (modelo animal para la sedación) y su afinidad de unión relativamente baja al receptor H1 en comparación a la del receptor D2 sugeriría además un bajo potencial de efecto sedante relacionado al receptor H1.

Brexpiprazol no prolonga la media del QTcl o QTcF en el rango de la dosis clínica (4 mg) o supra-terapéutica (12 mg) y no se ha observado una correlación entre las concentraciones de brexpiprazol y la prolongación del QTci o QTcF. No se observaron cambios categóricos aparentes, dependientes de la dosis en el QTc y brexpiprazol.

9.1.1 Mecanismo de acción

Brexpiprazol se une con alta afinidad a múltiples receptores de serotonina, dopamina y noradrenérgicos; aunque el mecanismo preciso de acción de brexpiprazol en el tratamiento de condiciones psiquiátricas es desconocido, se cree que la farmacología de brexpiprazol está mediada por una combinación de actividades de alta afinidad de unión y funcionales en múltiples receptores monoaminérgicos. Tiene actividad moduladora en los sistemas de serotonina y dopamina que combina la actividad agonista parcial en los receptores serotoninérgicos 5-HT_{1A} y dopaminérgicos D_2 con actividad antagonista en los receptores serotoninérgicos 5-HT_{2A}, con altas afinidades similares en todos estos receptores (Ki: 0,1-0,5 nM). Brexpiprazol también muestra actividad antagonista en el receptor noradrenérgico $\alpha_{1B}/2_C$ con afinidad en el mismo intervalo Ki sub-nanomolar (Ki: 0,2-0,6 nM). La actividad agonista parcial del receptor 5-HT_{1A}/D_2 en combinación con el antagonismo de los receptores 5¬HT_{2A} y $\alpha_{1B}/2_C$ de brexpiprazol puede contribuir con la eficacia antipsicótica y antidepresiva.

9.1.2 Resistencia *In Vitro*

Sin datos

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

9.1.3 Resistencia Clínica

Sin datos

9.2. Propiedades de Farmacocinética (Absorción, Distribución, Biotransformación, Eliminación)

9.2.1 Absorción

Brexpiprazol se absorbe bien tras la administración del Comprimido Recubierto, con concentraciones plasmáticas máximas que se alcanzan a las 4,0 horas después de la administración de una sola dosis; la biodisponibilidad oral absoluta de la formulación del Comprimido Recubierto es del 95,1%. Las concentraciones en estado estacionario de brexpiprazol se alcanzan a los 10-12 días de dosificación. Brexpiprazol se puede administrar con o sin alimentos. La administración de un Comprimido Recubierto de brexpiprazol 4 mg con una comida estándar rica en grasas no afectó significativamente la C_{max} o AUC de brexpiprazol. Tras la administración de dosis únicas y múltiples una vez al día, la exposición a brexpiprazol (C_{max} y AUC) aumenta de forma proporcional a la dosis administrada. Los estudios in vitro de brexpiprazol no indican que brexpiprazol es un sustrato de transportadores de flujo de salida como MDRI (P-gp) y BCRP.

9.2.2 Distribución

El volumen de distribución de brexpiprazol tras la administración intravenosa es alto (1,56±0,418 L/kg), lo que indica una distribución extravascular. Brexpiprazol está altamente unido a las proteínas en el plasma (superior al 99%) a la albúmina sérica y la glicoproteína α1-ácida y su unión a proteínas no se ve afectada por la insuficiencia renal o hepática. Con base en los resultados de estudios in vitro, la unión a proteínas de brexpiprazol no se ve afectada por la warfarina, diazepam y digitoxina.

9.2.3 Metabolismo y Eliminación

Con base en estudios de metabolismo *in vitro* de brexpiprazol utilizando citocromo P450 humano recombinante (CYP1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4), se demostró que el metabolismo de brexpiprazol está mediado principalmente por el CYP3A4 y CYP2D6. Además, se evaluó el potencial inhibidor *in vitro* de brexpiprazol en MDR1 (P-gp), OAT1, OAT3, OCT2, múltiples fármacos y toxinas extrusoras (MATE1), MATE2-K, OATP1B1, OATP1B3 y OCT1; brexpiprazol solamente se

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

identificó como un inhibidor potencial del transportador de flujo de salida de la BCRP, pero no se consideró como un inhibidor para los otros transportadores analizados.

Brexpirazol *in vivo* se metaboliza principalmente por medio de enzimas CYP3A4 y CYP2D6. Después de las administraciones de dosis únicas y múltiples, brexpiprazol y un metabolito principal, DM 3411, son los restos predominantes del medicamento en la circulación sistémica. En estado de equilibrio, el DM-3411 representa del 23,1% al 47,7% de la exposición a brexpiprazol (AUC) en el plasma. Cabe señalar que los estudios preclínicos *in vivo* han demostrado que a exposiciones plasmáticas clínicamente relevantes de brexpiprazol, las exposiciones del cerebro a DM-3411 estaban por debajo del límite de detección. Por lo tanto, DM-3411 se considera que no contribuye a los efectos terapéuticos de brexpiprazol.

Con base en los resultados de los datos *in vitro,* brexpiprazol mostró poca o ninguna inhibición de las isoenzimas del CYP450.

Después de una dosis oral única de brexpiprazol marcado [^{14}C]-l, aproximadamente el 24,6% y el 46% de la radiactividad administrada se recuperó en la orina y las heces, respectivamente. Menos del 1% del brexpiprazol sin cambios se excretó en la orina y aproximadamente el 14% de la dosis oral se recuperó inalterado en las heces. La depuración oral aparente del Comprimido Recubierto vía oral de brexpiprazol después de la administración una vez al día es de 19,8 (±11,4) mL/h/kg. Después de la administración una vez al día múltiple de brexpiprazol, la eliminación terminal de vida media de brexpiprazol y su principal metabolito, DM-3411, es de 91,4 horas y 85,7 horas, respectivamente.

9.2.4 Poblaciones especiales

Edad/género

Después de la administración de una dosis única de brexpiprazol (2 mg), los sujetos de edad avanzada (mayores de 65 años) mostraron una exposición sistémica al brexpiprazol similar (AUC y C_{max}) en comparación con los sujetos adultos (18-45 años) y los sujetos femeninos mostraron una exposición sistémica al brexpiprazol un 40% a 50% más alta, aproximadamente (AUC y C_{max}) en comparación con los sujetos masculinos. La evaluación farmacocinética de la población identificó a la edad y el sexo femenino como covariables estadísticamente significativas que afectan la PK de brexpiprazol, pero los efectos sobre la farmacocinética no fueron considerados clínicamente relevantes.

Raza

Aunque no se realizó ningún estudio específico de farmacocinética para investigar los efectos de la raza sobre la disposición de brexpiprazol, la evaluación de farmacocinética de la población no reveló ninguna evidencia de diferencias clínicamente significativas relacionadas con la raza en la farmacocinética de brexpiprazol.

Metabolizadores Lentos del CYP2D6

Aproximadamente el 8% de los sujetos de raza blanca y del 3% al 8% de los sujetos de raza negra/afroamericanos carecen de la capacidad para metabolizar los sustratos del CYP2D6 y se clasifican como metabolizadores lentos (ML), mientras que el resto son metabolizadores rápidos (MR). La evaluación farmacocinética de la población muestra que los ML del CYP2D6 tienen 47% mayor exposición a brexpiprazol en comparación con los MR.

Tabaquismo

Con base en los estudios realizados con enzimas hepáticas humanas in vitro, brexpiprazol no es un sustrato del CYP1A2. Por lo tanto, fumar no debe tener un efecto sobre la farmacocinética de brexpiprazol.

10. EFICACIA CLÍNICA

Trastorno Depresivo Mayor

La eficacia de brexpiprazol en el tratamiento adyuvante del trastorno depresivo mayor (TDM) se demostró en tres estudios de 6 semanas, controlados con placebo, de dosis fija y un estudio clínico de dosis flexibles con un activo de referencia, en pacientes adultos que cumplían los criterios del DSM-IV-TR para el TDM, con o sin síntomas de ansiedad , que tuvieron una respuesta inadecuada a la terapia previa con antidepresivos (1 a 3 cursos) en el episodio actual y que también demostraron una respuesta inadecuada a lo largo de las 8 semanas de tratamiento prospectivo antidepresivo (escitalopram, fluoxetina, paroxetina de liberación controlada, sertralina, duloxetina de liberación retardada, o venlafaxina de liberación prolongada). La respuesta inadecuada durante la fase prospectiva del tratamiento antidepresivo fue definida como la presencia de síntomas persistentes sin mejora sustancial durante todo el curso del tratamiento.

El criterio de valoración primario fue el cambio desde el valor basal hasta la semana 6 en la escala de Valoración de la Depresión de Montgomery Asberg (MADRS), una escala de 10 elementos aplicada por el médico clínico, utilizada para evaluar el grado de sintomatología depresiva (tristeza aparente, tristeza reportada, tensión interna, reducción del sueño, reducción del apetito, dificultades de

concentración, lasitud, incapacidad de sentir, pensamientos pesimistas y pensamientos suicidas). El criterio de valoración secundario clave fue la Escala de Discapacidad de Sheehan (SDS), un instrumento de autoevaluación de 3 elementos utilizado para evaluar el impacto de la depresión en tres dominios del funcionamiento (trabajo/escuela, vida social y vida familiar) con cada elemento calificado desde 0 (nada) a 10 (extremo).

En la aleatorización, la media de la puntuación total de la MADRS fue de 27. En los tres estudios de 6 semanas, controlados con placebo, brexpiprazol + TAD 2 mg/día y 3 mg/día demostraron una eficacia sobre el placebo + TAD en la reducción de la media de las puntuaciones totales de la MADRS. Brexpiprazol + TAD 2 mg/día y 3 mg/día también demostraron una eficacia sobre el placebo + TAD para mejorar el funcionamiento según lo medido mediante la puntuación media de la SDS. Brexpiprazol en dosis de 2 a 3 mg/día + terapia antidepresiva (TAD), también mostró una mayor mejoría estadísticamente significativa sobre la puntuación total de la escala MADRS, que el tratamiento con placebo + TAD en el estudio de dosis flexibles. A continuación, se muestran los resultados de los parámetros primarios y secundarios clave de eficacia en los estudios tanto de dosis fija como flexibles. En los tres estudios clínicos de dosis fija, el análisis concentrado de la tasa de respuesta proporcionó soporte a la eficacia de brexpiprazol + TAD con 2 mg/día y 3 mg/día. La tasa de respuesta fue más alta en los grupos tratados con 2 y 3 mg/día de brexpiprazol + TAD (28.0%) en comparación al tratamiento con placebo + TAD (21.1%).

Un examen de los subgrupos de población no reveló evidencia de respuesta diferente basada en la edad, el género, la raza o la elección del antidepresivo prospectivo.

Tabla 4 Resumen de los Resultados de Eficacia de Estudios Pivote en el Tratamiento Adyuvante del TDM

Estudio	Grupo de tratamiento	N	Media de la puntuación basal (DE)	Cambio medio de LS desde el valor basal (SE)	Sustracción de placebo Diferencia [a] (IC 95%)
	Medida primaria de eficacia: MADRS				
1	brexpiprazol (2 mg/día) + TAD*	175	26,87 (5,71)	-8,36 (0,64)	-3,21 (-4,87, -1,54)
	Placebo + TAD	178	27,32 (5,64)	-5,15 (0,63)	--
2	brexpiprazol (3 mg/día) + TAD	213	26,48 (5,29)	-8,29 (0,53)	-1,95 (-3,39, -0,51)
	Placebo + TAD	203	26,46 (5,20)	-6,33 (0,53)	--
3	brexpiprazol (2 mg/día) + TAD*	191	27,05(5,67)	-10,4 (0,63)	-2,30 (-3,97, -0,62)
	Placebo + TAD	192	26,20 (6,20)	-8,07 (0,61)	--
4	brexpiprazol (2-3 mg/día) + TAD	191	25,28 (5,02)	-6,04 (0,43)	-1,48 (-2,56, -0,39)
	Placebo + TAD	205	25,39 (5,19)	-4,57 (0,41)	--
	Medición secundaria clave de la eficacia SDS				
1	brexpiprazol (2 mg/día) + TAD	167	6,03 (1,94)	-1,35 (0,17)	-0,46 (-0,88, -0,03)
	Placebo + TAD	170	6,34 (2,15)	-0,89 (0,17)	--
2	brexpiprazol (3 mg/día) + TAD	201	5,81 (2,25)	-1,26 (0,15)	-0,48 (-0,88, -0,08)
	Placebo + TAD	194	5,62 (1,90)	-0,78 (0,15)	--
3	brexpiprazol (2 mg/día) + TAD	187	5,61 (2,35)	-1,63 (0,18)	-0,22 (-0,66, 0,23)
	Placebo + TAD	200	5,60 (2,17)	-1,41 (0,17)	--
4	brexpiprazol (2-3 mg/día) + TAD	191	5,57 (1,74)	-0,97 (0,12)	-0,23 (-0,52, 0,07)
	Placebo + TAD	205	5,73 (1,95)	-0,74 (0,11)	--

DE = desviación estándar; SE = error estándar; LS Media = media de cuadrados mínimos; IC = intervalo de confianza no ajustado

* Dosis estadística y significativamente superior al placebo

[a] Diferencia (medicamento menos placebo) en el cambio medio de cuadrados mínimos desde el valor basal

Esquizofrenia

La eficacia de brexpiprazol en adultos con esquizofrenia, se demostró en tres estudios de 6 semanas, controlados con placebo, de dosis fija, en pacientes que cumplieron los criterios del DSM-IV-TR para la esquizofrenia.

El criterio de valoración primario de la eficacia de ambos estudios fue el cambio desde el valor basal hasta la semana 6 en la puntuación total de la Escala de Síntomas Positivos y Negativos (PANSS) utilizando el análisis de MMRM. El instrumento principal para la evaluación de la eficacia fue la Escala de Síndromes Positivos y Negativos, un inventario de varios elementos validado compuesto de cinco factores para evaluar los síntomas positivos, síntomas negativos, pensamientos desorganizados, hostilidad/excitación descontrolada y la ansiedad/depresión. La puntuación total de PANSS puede variar de 30 (síntomas ausentes) hasta 210 (extremo).

El criterio de valoración secundario clave de ambos estudios fue el cambio desde el valor basal hasta la semana 6 en la puntuación total de la Escala de Impresión Clínica Global - Severidad de la Enfermedad (CGI-S), una escala validada que es aplicada por el médico clínico, que mide el estado actual de la enfermedad del paciente y el estado clínico general, en una escala de 1 (normal, sin enfermedad) a 7 puntos (extremadamente enfermo).

En dos estudios de dosis fija, brexpiprazol en dosis de 4 mg/día demostró eficacia sobre placebo en la puntuación total de la escala PANSS y mostró mayor mejoría en la puntuación de la escala CGI-S en comparación con placebo. En dos estudios de dosis fija, brexpiprazol en dosis de 2 mg/día demostró eficacia sobre placebo en la puntuación total de la escala PANSS. A continuación, se mùestran los resultados de los parámetros primarios y secundarios clave de eficacia en los estudios de dosis fija. En los tres estudios clínicos de dosis fija, los análisis concentrados de la tasa de respuesta proporcionaron soporte a la eficacia de brexpiprazol 2 mg/día y 4 mg/día. La tasa de respuesta fue más alta en el grupo de 4 mg/día de brexpiprazol (42.5%) y 2 mg/día (39.0%) en comparación al placebo (28.5%).

Se evaluaron los efectos de brexpiprazol a través de diversos parámetros secundarios pre-especificados; aspectos específicos de los síntomas de esquizofrenia (puntuación de la Sub-escala

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

de Síntomas Positivos de la PANSS, puntuación de la Sub-escala de Síntomas Negativos de la PANSS, puntuación del Componente de Excitación [PEC] de la PANSS, los factores de Marder de la PANSS sobre Síntomas Positivos, Síntomas Negativos, Pensamientos Desorganizados, Excitación/Hostilidad Descontrolada y Ansiedad/Depresión), mejoría en la Escala de Impresión Clínica Global (CGI-I) y Funcionamiento (escala de Desempeño Personal y Social y la Evaluación Global de Funcionamiento [GAF, estudio de mantenimiento 5 únicamente]). También se llevó a cabo el análisis de la respuesta (definida como la mejoría del 30% en la puntuación total de la PANSS comparada con el registro basal y una puntuación de 1 en la escala CGI-I (mejoría mucho mayor) o 2 [muy mejorado]) y de la descontinuación por falta de eficacia. En el estudio 1 se observó el cambio en la mejoría desde el registro basal hasta la semana 6 con brexpiprazol en comparación con placebo, en las puntuaciones de la Sub-escala de Síntomas Positivos de la PANSS (2 mg y 4 mg) y de la Sub-escala de Síntomas Negativos de la PANSS (2 mg y 4 mg), la puntuación del PEC (2 mg y 4 mg), los factores de Marder de la PANSS de Síntomas Positivos, Negativos, Pensamientos Desorganizados y Excitación/Hostilidad Descontrolada (2 mg y 4 mg); la puntuación de la CGI-I (2 mg y 4 mg) y en la puntuación del PSP (2 mg); la tasa de respuesta con brexpiprazol en la semana 6 (2 mg y 4 mg) fue mayor y la tasa de descontinuación por falta de eficacia (4 mg/día) fue menor que con placebo. En el estudio 2, el cambio en la mejoría desde el registro basal a la semana 6 con brexpiprazol en comparación con placebo, en las puntuaciones de las Sub-escalas de Síntomas Positivos y Síntomas Negativos de la PANSS, la puntuación del PEC, los factores de Marder de la PANSS sobre Síntomas Negativos, Pensamiento Desorganizado y Hostilidad/Excitación Descontrolada con la dosis de 4 mg y el factor de Marder de la PANSS para Ansiedad/Depresión con las dosis de 2 mg y 4 mg; la puntuación en la CGI-I (2 mg y 4 mg) y la puntuación del PSP (4 mg); la tasa de respuesta en la semana 6 fue mayor con brexpiprazol en la dosis de 4 mg que con placebo. En el estudio 3 el cambio en la mejoría desde el registro basal a la semana 6 con brexpiprazol en comparación con placebo en la puntuación de la Sub-escala de Síntomas Negativos de la PANSS (2 mg y 4 mg), en la puntuación del PEC (2 mg), los factores de Marder de la PANSS para Síntomas Negativos (2 mg y 4 mg) y en las puntuaciones de Pensamientos Desorganizados y Ansiedad/Depresión (ambos con 2 mg).

El examen de los subgrupos de población basados en la edad, el género y la raza, no mostró ninguna evidencia estadística de respuesta diferente.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Tabla 5 Resumen de los Resultados de Eficacia de los Estudios Pivote en Esquizofrenia

Estudio	Grupo de tratamiento	N	Media de la puntuación basal (DE)	Cambio medio de LS desde el valor basal (SE)	Sustracción de placebo Diferencia [a] (IC 95%)
	Medida primaria de eficacia: PANSS				
1	brexpiprazol (2 mg/día)*	180	95,85 (13,75)	-2073 (1,55)	-8,72 (-13,1, -4,37)
	brexpiprazol (4 mg/día)*	178	94,70 (12,06)	-19,65 (1,54)	-7,64 (-12,0, -3,30)
	Placebo	178	95,69 (11,46)	-12,01 (1,60)	--
2	brexpiprazol (2 mg/día)	179	96,30 (12,91)	-16,61 (1,49)	-3,08 (-7,23, 1,07)
	brexpiprazol (4 mg/día)*	181	94,99 (12,38)	-20,00 (1,48)	-6,47 (-10,6, -2,35)
	Placebo	180	94,63 (12,84)	-13,53 (1,52)	--
3	brexpiprazol (2 mg/día) *	113	96,55 (19,20)	-14,95 (2,00)	-7,32 (-13,04, -1,59)
	brexpiprazol (4 mg/día)	109	96,39 (15,73)	-11,49 (2,10)	-3,86 (-9,71, 2,00)
	Placebo	113	97,19 (19,27)	-7,63 (2,11)	--
	Medición secundaria clave de eficacia CGI-S				
1	brexpiprazol (2 mg/día)	181	4,90 (0,64)	-1,15 (0,08)	-0,33 (-0,56, -0,10)
	brexpiprazol (4 mg/día)	178	4,81 (0,64)	-1,20 (0,08)	-0,38 (-0,61, -0,15)
	Placebo	181	4,84 (0,66)	-0,82 (0,09)	--
2	brexpiprazol (2 mg/día)	180	4,96 (0,65)	-0,99 (0,09)	-0,19 (-0,42, 0,05)
	brexpiprazol (4 mg/día)	183	4,85 (0,64)	-1,19 (0,08)	-0,38 (-0,62, -0,15)
	Placebo	181	4,87 (0,61)	-0,81 (0,09)	--
3	brexpiprazol (2 mg/día)	113	4,80 (0,78)	-0,85	-0,28 (-0,58, 0,03)
	brexpiprazol (4 mg/día)	109	4,71 (0,75)	-0,62	-0,05 (-0,37, 0,26)
	Placebo	113	4,73 (0,71)	-0,57	--

DE = desviación estándar; SE = error estándar; LS Media = media de cuadrados mínimos; IC = intervalo de confianza no ajustado

* Dosis estadística y significativamente superior al placebo

[a] Diferencia (medicamento menos placebo) en el cambio medio de cuadrados mínimos desde el valor basal

Mantenimiento: La seguridad y eficacia de brexpiprazol como tratamiento de mantenimiento de la esquizofrenia en adultos de entre 18 y 65 años, se demostraron en una fase de mantenimiento de 52 semanas de un estudio aleatorizado de retirada. Un análisis intermedio pre-especificado demostró un tiempo estadística y significativamente más largo para la inminente recaída en los pacientes aleatorizados al grupo de brexpiprazol (1 mg/día a 4 mg/día), en comparación con los pacientes tratados con placebo y el estudio fue terminado posteriormente en forma temprana ya se demostró el mantenimiento de la eficacia. El análisis final demostró un mayor tiempo hasta la recaída inminente en los pacientes aleatorizados al grupo de brexpiprazol en comparación con los pacientes tratados con placebo. El criterio de valoración secundario clave, la proporción de pacientes que cumplieron los criterios de recaída inminente, fue menor en los pacientes tratados con brexpiprazol (13,5%) en comparación con el grupo placebo (38,5%). Brexpiprazol redujo el riesgo de recaída inminente en 71% comparado al placebo. Brexpiprazol mejoró la sintomatología clínica (evaluada por la PANSS, CGI-S y GGI-I [última evaluación realizada prospectivamente, UERP] y funcionamiento (evaluado por la GAF [UERP]) durante la fase de estabilización. Estas mejorías se mantuvieron durante la fase de mantenimiento doble-ciego de 52 semanas en los pacientes tratados con brexpiprazol, mientras que los pacientes asignados aleatoriamente al placebo, mostraron deterioro en las puntuaciones de la PANSS, CGI-S y GGI-I, así como en la GAF (UERP). Brexpiprazol mantuvo el funcionamiento y control de los síntomas en comparación al placebo.

Datos de seguridad preclínica

Abuso/riesgo de abuso: Brexpiprazol no mostró ni un potencial para producir dependencia física en ratas ni un efecto de refuerzo en los monos rhesus. En un estudio de riesgo de abuso de medicamentos en ratas, no hubo signos evidentes de abstinencia que indicaran una dependencia física. Se considera que brexpiprazol no tiene potencial para producir dependencia física.

Carcinogénesis, mutagénesis y alteraciones de la fertilidad

El tiempo de vida del potencial carcinogénico de brexpiprazol se evaluó en un estudio de dos años en ratones ICR y ratas Sprague-Dawley. Brexpiprazol se administró por vía oral (sonda nasogástrica) durante dos años a ratones en dosis de 0,75, 2 y 5 mg/kg/día (0,9 a 6,1 veces la dosis oral máxima recomendada en humanos [MRHD] de 4 mg para un paciente de 60 kg basado en el área de superficie corporal). No hubo aumento en la incidencia de tumores en los hombres en cualquier grupo de dosis. En ratones hembra, hubo un aumento en la incidencia del adenocarcinoma de la glándula mamaria y carcinoma adenoescamoso y el adenoma de la parte distal de la glándula pituitaria. Brexpiprazol se administró por vía oral (sonda nasogástrica) durante dos años a ratas a dosis de 1 mg, 3 mg y 10

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

mg/kg/día en ratas macho o 3 mg, 10 mg y 30 mg/kg/día en ratas hembra (para machos de 2,4 a 24,3 veces y para las hembras 7,3 a 72,9 veces la DMRH oral de 4 mg para un paciente de 60 kg con base al área de superficie corporal). La administración a largo plazo de brexpiprazol a ratas no indujo lesiones neoplásicas.

Los cambios proliferativos y/o neoplásicos en las glándulas mamarias y pituitaria de roedores se observaron después de la administración crónica de medicamentos antipsicóticos y considera que están mediados por la prolactina. El potencial para aumentar el nivel de prolactina en suero del brexpiprazol se demostró tanto en ratones y ratas. La relevancia para el riesgo humano de los resultados de los tumores endocrinos mediados por prolactina en roedores es desconocida.

El potencial mutagénico de brexpiprazol se analizó en el ensayo de mutación inversa en bacterias in vitro, el ensayo de mutación directa de genes in vitro en células de linfoma de ratón, el ensayo de aberración cromosómica in vitro en células de ovario de hámster chino (CHO), el ensayo de micronúcleos in vivo en ratas y el ensayo de síntesis de ADN no programada en ratas. In vitro con células de mamíferos, brexpiprazol fue mutagénico y clastogénico pero esto ocurrió a dosis que indujeron citotoxicidad. No se observó mutagenicidad o genotoxicidad en otros estudios. De acuerdo a una ponderación de las pruebas, brexpiprazol no se considera que presente un riesgo genotóxico para los seres humanos a exposiciones y dosis terapéuticas.

Brexpiprazol se administró una vez al día por sonda oral a ratas hembras a dosis de 0, 0,3, 3 o 30 mg/kg/día antes del apareamiento con machos sin tratar y continuando a través de la concepción y la implantación. Se observó un periodo diestrual prolongado y disminución de la fertilidad a dosis de 3 mg y 30 mg/kg/día. A 30 mg/kg/día se observó una ligera prolongación de la fase de apareamiento y no se observó un aumento significativo de las pérdidas de preimplantación. La dosis (máxima) sin efecto adverso observado de brexpiprazol fue de 0,3 mg/kg/día (0,7 veces la dosis humana máxima recomendada de 4 mg por vía oral para un paciente de 60 kg con base en área de superficie corporal).

Brexpiprazol se administró una vez al día por sonda oral a ratas macho a dosis de 0, 3, 10 o 100 mg/kg/día. Después de 63 días de tratamiento, los machos tratados fueron cohabitados con hembras no tratadas por un máximo de 14 días. No se observaron diferencias notables en la duración de los índices de copulación o de fertilidad en cualquier grupo tratado con brexpiprazol.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Efectos Teratogénicos

Brexpiprazol no fue teratogénico y no causó efectos adversos en el desarrollo en los estudios de toxicidad del desarrollo en los que se administró brexpiprazol a ratas y conejas preñadas durante el período de organogénesis a dosis de hasta 30 mg/kg/día (73 veces y 146 veces para ratas y conejos, respectivamente, de la dosis humana máxima recomendada de 4 mg/día por vía oral para un paciente de 60 kg con base en el área de superficie corporal, con respecto a las exposiciones respectivas en rata

y conejo (ABC en plasma) de 3.3 veces y 5.9 veces la exposición clínica de la dosis máxima recomendada en humanos de 4 mg/día).
En un estudio de desarrollo embrionario y fetal de conejos (a 150 mg/kg/día, una dosis que induce toxicidad materna), se observó disminución del peso corporal, retraso en la osificación y mayor incidencia de las variaciones viscerales y esqueléticas en los fetos.

Toxicidad Cardiovascular

La disminución de la presión arterial y la prolongación del intervalo QT y QTc se observaron en el perro consciente en el estudio de farmacología de seguridad del estudio de toxicidad de las dosis repetidas de 13 semanas con los monos y en el estudio de toxicidad juvenil con los perros. Se sugirió que el efecto de brexpiprazol en la disminución de la presión sanguínea se debe a un bloqueo de los α_1-adrenoceptores en los vasos sanguíneos periféricos, lo que es coherente con el perfil farmacológico de este compuesto.

Datos Farmacéuticos
Condiciones de Almacenamiento
Almacénese en su envase original a temperatura por debajo de 30°C.
Debe mantenerse fuera del alcance de los niños, al igual que otros medicamentos.

Su venta Requiere Prescripción Médica
Presentación
REXULTI 0,25 mg - 0,50 mg - 1 mg – 2mg – 3 mg y 4 mg se suministra en envases de 28 comprimidos recubiertos (Las presentaciones pueden variar según disponibilidad).
Fabricado en Japón por:
Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd. Tokushima Factory,
463-10, Kagasuno, Kawauchi-cho Tokushima-shi, Tokushima, Japón
Para: H. Lundbeck A/S, Dinamarca
Empacado en Francia por:
Elaiapharm S.A., 2881 Routes des Crêtes, 06904 Sophia Antipolis, Francia
Importado y comercializado por:
Lundbeck Chile Farmacéutica Limitada
Distribuido por:
Novafarma Service S.A. Av. Victor Uribe 2280, Quilicura, Santiago, Bajo licencia de Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.
Condiciones para Suministrar/Vender:
Producto de uso delicado.
Medicamento de prescripción, uso bajo supervisión médica.